

# In utero eksponering for psykofarmaka i første trimester og risiko for medfødte malformasjoner

Litteraturstudie av Linda Mathisen  
Veileder Stein Opjordsmoen Ilner



Prosjektoppgave i psykiatri  
Det medisinske fakultetet  
UNIVERSITETET I OSLO

2009/2010



# Abstract

**Objective:** The aim of this literature study was to investigate the association between psychotropic drugs taken during the first period of pregnancy and the risk of major congenital malformations.

**Background:** Psychiatric disorders are common during the fertile years of life. About 50 percent of pregnancies are unplanned, and this number might be even higher among people with a psychiatric diagnosis. Women using psychotropic agents planning to become pregnant need guidance on this area. It is important to be able to guide these women with regard to adverse effects that different psychotropic medication might have on the fetus.

**Method:** Using the search terms “psychiatric diagnosis”, “pregnancy”, “adverse effects” and “psychotropic drugs” the Pub Med database were screened in order to find studies investigating the risk of congenital malformations in offspring exposed to psychotropic agents. Articles that focused on congenital malformations were selected unsystematically and thoroughly studied. Sources of reviews were also used if they were found suitable for the topic.

**Results:** Risk of congenital malformation were found for antidepressants; TCA, SSRI and newer antidepressants, first and second generation of antipsychotic medication and mood stabilizers; lithium, carbamazepine, lamotrigine, valproic acid and gabapentin.

**Conclusions:** For some psychotropic agents, valproic acid and carbamazepine, studies do show an association with congenital malformations. The studies were over all too small to discover moderate increased risks and too small to correlate the psychotropic agents to specific malformations. More studies are needed in this area, but randomized controlled studies on pregnant women are ethically not possible to do.



# Innholdsfortegnelse

1	Psykofarmaka og medfødte malformasjoner.....	1
1.1	Metode.....	1
1.2	Psykofarmaka .....	2
1.2.1	Kategorisering av medikamenters teratogenisitet .....	2
1.2.2	Antidepressiva.....	3
1.2.3	Antipsykotika og benzodiazepiner .....	7
1.2.4	Stemningsstabiliserende medikamenter .....	12
1.2.5	Om valg av artikler.....	20
1.3	Etterord .....	20
	Litteraturliste .....	20

Tabell 1. Kategorier for farmaka ved graviditet utarbeidet av FDA (Food and Drug Administration), USA .....	2
Tabell 2. Sammenheng mellom ulike typer SSRI og medfødte misdannelser.....	5
Tabell 3. Effekt av litium i en kontrollert prospektiv studie .....	12
Tabell 4. Typer malformasjon observert hos barn eksponert for karbamazepin i % .....	15
Tabell 5. Alvorlige medfødte misdannelser ved monoterapi eksponering.....	16
Tabell 6. Type alvorlig medfødt misdannelse sortert etter medikament.....	16
Tabell 7. Alvorlige medfødte misdannelser sortert etter medikament og dose.....	17
Tabell 8. Oversikt over malformasjoner; antall, prosent og type.....	18



# 1 Psykofarmaka og medfødte malformasjoner

Jeg har valgt å ta for meg psykofarmakabruk under graviditet i assosiasjon med alvorlige malformasjoner. Alvorlige misdannelser er oftest definert som enten letal, behandlingskrevende (kirurgisk eller medikamentell) eller av kosmetisk karakter slik at det vil kunne påvirke livskvaliteten. Alvorlige og lette medfødte misdannelser har hver for seg en insidens på 1-3% (1-3) i den generelle befolkningen, og ved 65-70% av tilfellene er årsaken ukjent. Om lag 50% av alle fødsler er uplanlagte. Dette tallet kan være enda større hos kvinner med en psykiatrisk diagnose, og følgelig er spørsmål og kunnskap om psykofarmakabruk under graviditet og teratogenisitet et viktig område. Uplanlagte graviditeter kan føre til en senere kontakt med helsevesenet for svangerskapskontroller, og fosteret har da større risiko for å bli eksponert for alkohol og røyk. Å bråseponere psykofarmaka gir høyere tilbakefallsrate, og suicidal adferd, nedsatt evne til å ta vare på seg selv, inadekvat næringsinntak og få svangerskapskontroller kan bære med seg risiko for fosteret (3). Noen studier har også påvist sammenheng mellom maternell psykisk sykdom og direkte effekter på fosteret (3). Det er viktig å vurdere hver kvinne individuelt med hensyn på behov for psykofarmaka eller eventuell ikke-farmakologisk behandling og tett oppfølging. In utero eksponering for psykofarmaka kan føre med seg risiko for intrauterin død, fysiske malformasjoner, toksisitet og mulige langsiktige nevrologiske/adferdsproblemer (1, 4). Toksisk påvirkning de to første ukene i svangerskapet vil som oftest medføre at det befruktede egget går til grunne (abort). Det er først senere i det første trimester at morfologiske misdannelser grunnet medikamenter oppstår.

## 1.1 Metode

I starten av januar 2010 ble det foretatt et litteratursøk i PubMed med søkeordene “psychiatric diagnosis AND psychotropic drugs AND pregnancy AND adverse effects”. Søket ble begrenset til å ta med artikler på engelsk, norsk, svensk og dansk og bare artikler fra og med 1.1.2000 ble tatt med. Dette søket gav 423 treff. Jeg gikk gjennom de ulike artiklenes abstrakt

og valgte ut de artiklene jeg syntes var mest relevante for oppgaven. Jeg leste gjennom flere reviews og fant også relevante artikler gjennom disses kilder.

Å drive randomiserte kontrollerte forsøk på gravide er ikke etisk gjennomførbart, og følgelig er de fleste forsøk ikke-randomiserte og det dreier seg om case-reports, case-kontroll studier, retrospektive og prospektive studier.

## 1.2 Psykofarmaka

### 1.2.1 Kategorisering av medikamenters teratogenisitet

I USA er det laget en tabell som er ment som veiledende for foreskrivere av medikamenter til gravide kvinner, se tabell 1.

Tabell 1. Kategorier for farmaka ved graviditet utarbeidet av FDA (Food and Drug Administration), USA

<b>Kategori A</b>	Adekvate og velkontrollerte studier har ikke kunnet demonstrere risiko for fosteret i første trimester av graviditeten (og det er heller ingen evidens for risiko senere under graviditeten).
<b>Kategori B</b>	Dyrestudier har ikke kunnet demonstrere risiko for fosteret og det foreligger ingen adekvate velkontrollerte studier av gravide kvinner <i>eller</i> dyrestudier har vist bivirkninger men adekvate og velkontrollerte studier av gravide kvinner har ikke kunnet demonstrere risiko for fosteret.
<b>Kategori C</b>	Dyrestudier har påvist bivirkninger på fosteret og det er ingen adekvate og velkontrollerte studier av gravide kvinner, men potensielle fordeler kan tale for bruk av medikamentet under graviditet på tross av potensiell risiko.
<b>Kategori D</b>	Det eksisterer positiv evidens for human føtal risiko basert på data over bivirkninger fra undersøkelses- eller markedsføringserfaring eller studier av mennesker, men potensielle fordeler kan tale for bruk av medikamentet under graviditet på tross av potensiell risiko.
<b>Kategori X</b>	Studier av mennesker eller dyr har kunnet demonstrere føtale anomalier og/eller det eksisterer positiv evidens for risiko for menneskefoster basert på bivirkningsdata fra undersøkelser eller markedsføringserfaring og risiko ved bruk av medikamentet hos en gravid kvinne er klart større enn potensielle fordeler.

Denne tabellen som består av kategoriene A, B, C, D og X har blitt kritisert for at den misvisende kan gi inntrykk av en øket risiko fra kategori A til B til C til D til X og for å gi inntrykk av at medikamenter i samme kategori representerer samme risiko for fosteret. Det kan for eksempel være å foretrekke et kategori C medikament som er forbundet med en liten



risiko fremfor et kategori B medikament der studier på mennesker ikke er tilgjengelig. Det er viktig at foreskrivere er klar over denne inndelingen og vet hvordan tabellen bør leses.

### 1.2.2 Antidepressiva

Livstidsprevalensen for depresjon ligger mellom 10% til 25% (1) hos kvinner med den høyeste insidensen mellom 25 til 44 år som også er fertil alder. Trisykliske antidepressiva (TCA) kom i bruk på 50-tallet og er den gruppen antidepressiva som har vært lengst i bruk. Indikasjon for TCA er depresjon og angstlidelser som panikklidelse og tvangslidelse. I 1990 ble den første selektive serotonin reopptakshemmer (SSRI) godkjent i Norge, og indikasjonene for SSRI foruten depresjon er tvangslidelser, panikklidelse, sosial fobi, generalisert angstlidelse, bulimi og PTSD. Selv om SSRI er en gruppe medikamenter med samme indikasjon virker de på ulik måte, og eventuell teratogenisitet kan være ulik for de ulike typene SSRI.

Jeg har valgt ut en retrospektiv studie av TCA og SSRI (5), en case-kontroll studie av SSRI, TCA og nyere antidepressive medikamenter (bupropion, mirtazapin, moclobemid, nefazodon, trazodon og venlafaxin) (2), en retrospektiv kohortestudie av SSRI (6), en prospektiv komparativ observasjonsstudie av mirtazapin (7) og en metaanalyse av nyere antidepressiva som gruppe (fluoxetin, paroxetin, citalopram, sertralin, venlafaxin, trazodon, nefazodon og bupropion) (8).

I den retrospektive studien ”Outcomes of Prenatal Antidepressant Exposure” (5) har forfatterne tatt for seg de to mest brukte gruppene av antidepressiva; TCA og SSRI. Fra en populasjon på ca 400 000 ble det identifisert 209 spedbarn som under svangerskapet kan antas å ha vært eksponert for TCA. Det ble registrert som eksponering om mor tok ut en resept på TCA under graviditeten. Disse ble sammenliknet med en kontrollgruppe (n=209) der det var justert for fødselsår, kvinnens alder, kvinnens livstidsbruk av antidepressiva og tidligere psykiatrisk behandling. Det ble gjennomført en strukturell blindet gjennomgang av barnets og morens journaler og forekomsten av medfødte malformasjoner. Tilsvarende ble gjort for SSRI der de fant 185 spedbarn som under svangerskapet hadde vært eksponert for SSRI og matchet disse opp mot 185 kontroller. Simon et al kunne i denne studien ikke påvise noen statistisk signifikant forskjell mellom spedbarn som antatt har blitt eksponert for SSRI eller TCA og spedbarn i kontrollgruppen verken med hensyn på alvorlige, lette eller spesifikke malformasjoner.

Ramos et al (2) har gjennomført en studie i Quebec der de så på sammenhengen mellom varighet av bruk av antidepressiva (SSRI, TCA og nyere antidepressiva (bupropion, mirtazapin, moclobemid, nefazodon, trazodon og venlafaxin)), i løpet av første trimester og alvorlige medfødte misdannelser. De gjorde en case-kontroll studie med 2329 kvinner fra 15-45 år som var gravide mellom januar 1998 og desember 2002. Data ble funnet i tre nasjonale databaser, samt et spørreskjema som ble benyttet. De som ble valgt ut hadde minst en psykiatrisk diagnose påvist før svangerskapet, hadde brukt antidepressiva i over 30 dager eller mer det siste året før graviditet og graviditeten endte med fødsel. Utfall ble definert som store medfødte misdannelser hos avkommet diagnostisert det første året. For å få et inntrykk av alvorlighetsgraden av psykiatrisk lidelse ble det også beregnet antall dager på antidepressiva året før graviditet, antall psykiatriske diagnoser før og under graviditet, antall besøk hos psykiater siste år og bruk av anxiolytiske og antikonvulsive medikamenter i løpet av svangerskapet og antidepressiva i løpet av de to siste trimesterne. Av de 2329 kvinnene som ble valgt ut hadde 7 (0,3 %) en dødfødsel og disse ble tatt med i case-gruppen. I studien ble det identifisert 189 (8.1%, 95% KI 7.0-9.2) spedbarn med minst en alvorlig medfødt misdannelse. Det ble ikke påvist noen statistisk signifikant sammenheng mellom bruk av noen type antidepressiva under første trimester og medfødte misdannelser. Undersøkelsen så spesielt på om det var sammenheng mellom varighet av eksponering i første trimester og malformasjoner, men justert OR for antall misdannelser ble lavere jo lengre eksponeringen var. Noen statistisk signifikant sammenheng ble ikke påvist. Den hyppigst påviste misdannelsen var en ostium secundum-type atrie-septum defekt (n=32, 12.1%), men denne misdannelsen var ikke spesifikk for noen av gruppene

Pedersen et al (6) har i sin retrospektive kohortestudie sammenfattet data fra fire danske nasjonale registre og sett på sammenhengen mellom medfødte malformasjoner og in utero eksponering for ulike typer SSRI for barn født i Danmark mellom 1996 og 2003. Forfatterne har konsentrert seg spesielt om kardiale malformasjoner. Det ble i perioden født 553 869 levende barn, av disse ble 496 881 tatt med i studien. Det ble tatt med malformasjoner som ble oppdaget innen et år etter fødsel. Barn av kvinner som i perioden hadde tatt ut to eller flere resepter på SSRI ble sett på som eksponerte og disse talte i alt 1370 personer. Kvinner med bare ett reseptuttak ble ikke tatt med i senere analyser. Forfatterne fant ingen signifikante forskjeller i prevalensen av alvorlige medfødte misdannelser eller ikke-kardiale misdannelser hos de SSRI-eksponerte barna sammenliknet med ikke-eksponerte. Med hensyn på kardial septumdefekt fant de en signifikant høyere prevalens hos de eksponerte barna i forhold til de

ikke eksponerte, 2.1% vs 0.5%, justert OR 1.99 95% KI (1.13 til 3.53). Ingen spesifikk SSRI var signifikant koblet opp mot alvorlige misdannelser totalt, og heller ikke for ikke-kardiale misdannelser ble det funnet en slik sammenheng. For kardiale misdannelser fant de derimot en sammenheng mellom bruk av citalopram og sertralin og septumdefekt, hhv OR 2.52 (1.04 til 6.10) og OR 3.25 (1.12 til 8.75) (se tabell 2). Bruk av mer enn ett SSRI disponerte også for økt prevalens av septumdefekter, OR 4.70 (1.74 til 12.7), og hjertmalformasjoner generelt, OR 3.42 (1.40 til 8.34). Det ble gjort en subanalyse hvor også barn av kvinner som hadde løst ut bare en resept ble tatt med i den eksponerte gruppen. Den eksponerte gruppen talte da 3010, og 12 barn (0.9%) ble funnet å ha en septumdefekt. Kardiale septumdefekter var også her assosiert med SSRI bruk (OR 1.83, 1.22 til 2.75), og spesielt citalopram, OR 2.16 (1.12 til 4.17). Sertralin var i denne gruppen ikke signifikant assosiert med septumdefekter, OR 2.01 (0.83 til 4.86). Prevalensen av septumdefekter var 0.4 prosentpoeng høyere for barn født av kvinner med ett eller mer uttak av SSRI sammenliknet med ikke eksponerte. Dette gir numbers needed to treat to harm på 246. For barn av kvinner med uttak av mer enn en type SSRI blir dette tallet 62.

Tabell 2. Sammenheng mellom ulike typer SSRI og medfødte misdannelser

Malformasjon	Ikke eksponerte (n=493 113)	Fluoxetin (n=348)		Citalopram (n=460)		Paroxetin (n=299)		Sertralin (n=259)		Mer enn en type SSRI (n=193)	
		n	OR (95%KI)	n	OR (95%KI)	n	OR (95%KI)	n	OR (95%KI)	n	OR (95%KI)
Lett	7373	4	0.62 (0.20-1.93)	7	0.79 (0.33-1.91)	6	1.43 (0.64-3.22)	3	0.76 (0.24-2.37)	4	1.08 (0.34-3.38)
Alvorlig	15 518	11	1.00 (0.53-1.88)	17	1.07 (0.63-1.83)	15	1.41 (0.79-2.51)	12	1.51 (0.84-2.69)	10	1.62 (0.83-3.16)
- Kardiale	3988	2	0.77 (0.19-3.11)	6	1.75 (0.78-3.93)	3	0.88 (0.22-3.55)	5	2.36 (0.97-5.72)	5	<b>3.42 (1.40-8.34)</b>
- Kardiale septumdefekter	2315	2	1.34 (0.33-5.41)	5	<b>2.52 (1.04-6.10)</b>	1	0.76 (0.11-5.43)	4	<b>3.25 (1.12-8.75)</b>	4	<b>4.70 (1.74-12.7)</b>
- Ikke-kardiale	11 530	9	1.08 (0.54-2.19)	11	0.83 (0.41-1.67)	12	1.59 (0.85-2.99)	7	1.81 (0.56-2.50)	5	0.95 (0.35-2.57)

Kilde: (6)

En prospektiv komparativ observasjonsstudie identifiserte og fulgte 104 kvinner som under første trimester tok mirtazapin, som er et av de nye antidepressiva som er på markedet (7). Disse kvinnene ble sammenliknet med to grupper, en gruppe med deprimerede gravide som tok andre antidepressiva og en gruppe gravide kvinner som ikke var eksponert for teratogene legemidler under graviditet, hver av gruppene på 104 kvinner. Av de 104 i mirtazapin-

gruppen var det 77 levende fødsler, en dødfødsel, 20 spontanaborter og 6 terapeutiske aborter. Blant de 77 levende fødte var det 2 alvorlige malformasjoner (1.9%), en patent ductus arteriosus og en midtlinje defekt i ansiktet. Dette viste ikke en statistisk signifikant øket risiko for alvorlige malformasjoner hos barn som er eksponert for mirtazapin in utero. I gruppen med andre antidepressiva ble det identifisert ett tilfelle av medfødt misdannelse, heller ikke dette er en statistisk signifikant økning i risiko.

Einarson et al (2005) (8) har gjort en meta-analyse av nyere antidepressiva som gruppe (fluoxetin, paroxetin, citalopram, sertralin, venlafaxin, trazodon, nefazodon og bupropion) der de tok for seg 7 studier med 1774 gravide kvinner. Endepunktet i metaanalysen var alvorlige malformasjoner. Det er ikke gjort mange store undersøkelser på hvert av de nyere antidepressiva. Denne metaanalysen viste at gruppen som helhet ikke er assosiert med en signifikant høyere risiko for alvorlige malformasjoner enn normalbefolkningen (1-3%). Relativ risiko for gruppen som helhet var 1.01 (95% KI 0.57-1.80).

MAOI er generelt ikke anbefalt under graviditet da dette gir økt risiko for hypertensiv krise (1). MAOI er også kontraindikasjon for tocolytica som det kan bli behov for ved prematur fødsel. Det er rapportert en relativ risiko for medfødte malformasjoner på 3.4 i en studie gjort på 21 barn som in utero var eksponert for MAOI (1).

## **Diskusjon:**

Simon et al (5) og Ramos et al (2) sammenlikner grupper der kvinnene i begge grupper har en psykiatrisk diagnose. Det gjøres ikke i studien av Pedersen et al (6). Om begge gruppene som sammenliknes består av kvinner med psykisk sykdom utelukkes i større grad forskjeller som kommer av psykisk sykdom alene. Dog kan det være en bias at det er de sykeste kvinnene som velger å fortsette behandling med antidepressiva under graviditet. Metodene som er brukt for å fastsette om kvinnene har brukt antidepressiva er i (5) og (6) ved å sjekke hva som er blitt hentet på apoteket og likestille dette med mengde medikamenter inntatt. Dette kan gi en overestimering av medikamentbruk, altså medikamenter hentet men ikke inntatt, og da en mulig underestimering av sammenheng mellom in utero eksponering og misdannelser. Med denne metoden unngår man derimot den biasen at kvinner ikke husker hvor mye og hvilke preparater som ble tatt. Ramos et al (2) benyttet et spørreskjema i tillegg hvor hukommelsen kan bli en bias på denne måten. Selv om økningen av septumdefekter er statistisk signifikant er dette en malformasjon som hos mange tilheler av seg selv. Hvor mange av barna i studien

som senere gjennomgikk en operativ korreksjon er ikke kjent da oppfølgingstiden ikke er tilstrekkelig lang for dette. Det kan også skje en seleksjonsbias om de eksponerte kvinnene blir tettere oppfulgt med ultralyd og andre undersøkelser og screening kan påvise malformasjoner og derfor føre til abort. Det er heller ikke tatt høyde for eventuelle ufrivillige aborter, i disse undersøkelsene er det kun tatt med fødte barn. Det kan da ikke sies noe om medikamentenes mulige sammenheng med ufrivillige aborter, noe som kan føre til underestimering av hvor teratogent medikamentet er.

Medfødte malformasjoner er i seg selv ikke hyppig forekommende i befolkningen, og når en i tillegg ser på spesifikke misdannelser er forekomsten enda lavere. Dette betyr at for å oppdage en statistisk signifikant økning må økningen være meget stor eller tallgrunnlaget langt større enn i de fleste undersøkelser som er foretatt. Det er også slått sammen grupper av medikamenter i flere av disse studiene (SSRI), der virkningsmekanismen ikke alltid er den samme for alle medikamentene selv om de brukes for samme sykdom. Dette betyr at man ikke kan si sikkert hvilke mekanismer som ligger til grunn for eventuell økning i forekomsten av misdannelser. Store studier på spesifikke medikamenter ville være ønskelig i en slik sammenheng.

### **Konklusjon:**

Ingen av studiene påviser en statistisk signifikant sammenheng mellom bruk av TCA under første trimester og medfødte misdannelser, hverken generelle eller spesifikke. Ingen av studiene påviser en statistisk signifikant sammenheng mellom bruk av SSRI og medfødte misdannelser generelt. Pedersen et al (6) er de eneste som har påvist en statistisk signifikant økning av septumdefekter for gruppen av SSRI generelt. Av SSRI var det sertralin og citalopram som gav en statistisk signifikant økt prevalens av septumdefekter. Ved bruk av to eller flere SSRI-preparater økte prevalensen av hjertemalformasjoner generelt. MAOI anbefales ikke til gravide på grunn av faren for hypertensiv krise og at denne gruppen står som kontraindikasjon for bruk av tocolytika. Det er til nå ikke påvist noen betydelig risiko for medfødte misdannelser ved behandling med nyere antidepressiva, men grunnlagsmaterialet på dette området er lite.

### **1.2.3 Antipsykotika og benzodiazepiner**

Hovedindikasjonen for antipsykotika er schizofreni og andre psykotiske lidelser, og i økende grad anvendes de også som stemningsstabiliserende ved bipolar lidelse. Ca 1% i den generelle befolkningen vil få schizofreni i løpet av livet, og sykdomsdebut er hyppigst mellom 25-35 år blant kvinner. Graviditet hos kvinner med schizofreni er høyrisikograviditeter på grunn av dårlig ernæring, færre svangerskapskontroller og større konsum av alkohol, tobakk og ulovlige droger (9). En regner med at opp til 7% i den vanlige befolkningen vil ha minst en psykotisk episode i løpet av livet. Bipolar lidelse har en livstidsprevalens på 3-5%, og andregenerasjons antipsykotika har i senere tid blitt et behandlingsalternativ. Noen antipsykotika blir også brukt som antiemetika under graviditet, da i mindre doser. Alle antipsykotika passerer blod-placenta barrieren, men av ulik grad (8, 9). De eldre antipsykotika fører ofte til hyperprolaktinemi som forårsaker reversibel amenoré og infertilitet. Dette fenomenet ser man ikke med de nye annen generasjons antipsykotika som ble innført på midten av 1990-tallet med unntak av risperidon, og sjansen for uplanlagt graviditet øker (10). Noen atypiske antipsykotika viser seg å gi en betydelig vektøkning. Overvekt gir økt risiko for diabetes som igjen kan påvirke fosteret. Det er ikke vist noen økt risiko for malformasjoner ved bruk av atypiske antipsykotika i dyrestudier.

En svensk populasjonsstudie fra 2008 (10) tok for seg 958 727 fødsler fra 1995 til 2005. Data fra det svenske medisinske fødselsregister og data fra det svenske registeret over medfødte misdannelser ble gjennomgått og 2908 kvinner ble identifisert der det var rapportert bruk av antipsykotika under tidlig graviditet. Det mest brukte medikamentet var dixyrazin (71%) mot kvalme. Proklorperasin har også sin antiemetiske effekt som hovedindikasjon, så disse to medikamentene ble behandlet som en separat gruppe (n=2260), og kvinner som brukte andre antipsykotika ble satt i en gruppe for seg (n=570, 460 hadde brukt førstegenerasjons antipsykotika, 101 hadde brukt annen generasjons antipsykotika). Ved fødsel var det 0.8% av kvinnene i dixyrazin og proklorperasin gruppen som var registrert med en psykiatrisk diagnose mot 24% i den andre gruppen. I studien finner de at for gruppen med proklorperasin og dixyrazin er risiko for medfødte misdannelse ikke øket, og heller lavere enn forventet om lette former for misdannelser ekskluderes. For spedbarn eksponert for andre antipsykotika er risiko for alvorlige medfødte misdannelser signifikant øket (OR 1.52, 95% KI 1.05-2.19). Om lette former for misdannelser også tas med er det ingen signifikant økning. Blant kvinner som brukte andre antipsykotika ble det funnet et høyere forbruk av andre psykoaktive medikamenter. Om kvinnene som samtidig brukte antikonvulsiva ble ekskludert fra analysen fikk de OR 1.45 (95% KI 0.99-1.41), og risikoen for alvorlige medfødte misdannelser ble ikke

statistisk signifikant økt. Det ble også undersøkt om det var en sammenheng mellom de ulike antipsykotika og risiko for alvorlige misdannelser. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant sammenheng. I phenothiazin gruppen var to av i alt seks alvorlige malformasjoner spina bifida. Dette er verdt å merke seg, men kan være tilfeldig. I gruppen tioxantenderivater hadde 13/180 en malformasjon. Det ble observert et visst mønster av hypospadi (n=4), men ingen påvist statistisk signifikant risikoøkning. 101 barn hadde i denne studien blitt eksponert for benzodiazepin-gruppen, og av disse ble det observert fire malformasjoner hvorav to var atresi av gastro-intestinal traktus. I gruppen andre generasjons antipsykotika ble det bare funnet i alt 6 malformasjoner. Tallmaterialet for hvert enkelt av medikamentene er relativt små, og det kan da bare oppdages relativt store økninger i risiko, og eventuelle økninger kan forbli uoppdaget.

McKenna et al (11) har undersøkt om eksponering med atypiske antipsykotika i første trimester av svangerskapet er assosiert med øket risiko for alvorlige malformasjoner i forhold til den generelle befolkningen. Dette er en multisenter prospektiv komparativ studie med en kohort av gravide kvinner som brukte atypiske antipsykotika under svangerskapet (n=151, olanzapin (n=60), risperidon (n=49), quetiapin (n=36), klozapin (n=6)) som ble sammenliknet med en kohort av gravide kvinner som brukte ikke-teratogener under svangerskapet (n=151). I studien fant de ingen statistisk signifikant øket risiko for alvorlige malformasjoner blant barna som var blitt eksponert for atypiske antipsykotika. Det ble i alt observert ett barn med medfødte malformasjoner i olanzapin gruppen som hadde midtlinjedefekter og akvedukt stenose. Det var flere forskjeller mellom de to gruppene som ble sammenliknet. Graviditetene i den eksponerte gruppen var i større grad uplanlagte (57% vs 23%,  $p < 0.001$ ), færre tok vitaminer og folsyre (2% vs 15%,  $p = 0.005$ ) og flere røykte sigaretter (38% vs 13%,  $p < 0.001$ ). Av kvinnene som brukte atypiske antipsykotika var det flere tilfeller av psykofarmakapolyfarmasi, men ingen misdannelser oppstod blant disse. Svakheten ved denne studien er at den har 80 % power til å avdekke en 4 ganger økning i raten av medfødte alvorlige malformasjoner.

Diav-Citrin et al (12) har sett på sammenhengen mellom haloperidol og penfluridol og risiko for malformasjoner i sin multisenter prospektive kontrollerte studie. 215 (haloperidol n=188, penfluridol n=27) eksponerte kvinner ble fulgt opp. 78.2% av disse var eksponert i første trimester. 75.1% av alle de eksponerte kvinnene tok også andre psykofarmaka. Kontrollgruppen ble satt sammen av 631 gravide kvinner som brukte ikke-teratogene

legemidler. Det ble ikke funnet noen økt risiko for medfødte malformasjoner ved bruk av haloperidol eller penfluridol under første termin av graviditet. De sammenliknet også de to medikamentene hver for seg, men fant ingen statistisk signifikant sammenheng.

I en amerikansk studie har Coppola et al (13) sett på assosiasjoner mellom tilfeller av rapportert bruk av risperidon under første trimester og alvorlige medfødte misdannelser. Data ble funnet i the Benefit Risk Management Worldwide Safety database over alle retrospektive og prospektive rapporter om risperidonbruk under graviditet. (n=713, 516 prospektive, 197 retrospektive). Av de prospektive rapporterte tilfellene er utfallet bare kjent i 68 av tilfellene. Blant disse 68 var det 15 induserte aborter hovedsakelig av ikke-medisinske grunner. Blant de resterende 53 ble det identifisert to (3.8%) tilfeller av alvorlige malformasjoner. Det ene tilfellet med øsofageal atresi, øremalformasjon og en liten ansiktsmalformasjon og det andre tilfellet med Ivemarks syndrom. Begge kvinnene hadde benyttet andre medikamenter under graviditet, i det første tilfellet et kjent teratogen. Det var 197 retrospektivt rapporterte graviditeter og av disse ble det rapportert 12 alvorlige misdannelser. Disse var fordelt slik: leppe/gane (n=2), øret (n=1), hjerne (n=3), hjerte (n=3), skjelett (n=1), gastro-intestinal traktus (n=1) og ett tilfelle av et multiorgansyndrom (Pierre Robin, n=1). I 10 av de 12 casene var det rapportert samtidig bruk av andre medikamenter.

## Diskusjon

I den svenske studien er de ulike gruppene av gravide kvinner ikke matchet på psykiatriske diagnoser da den ene gruppen hovedsakelig brukte medikamenter som antiemetika, mens den andre gruppen mest sannsynlig brukte antipsykotika for psykiatriske lidelser. I kontrollgruppen i McKenna et als studie (11) var personer med psykiatriske diagnoser og som tok psykofarmaka ekskludert. Det kan da ikke skilles om eventuelle forskjeller kan komme av psykiatrisk sykdom med konfunderende faktorer eller medisiner. Det er vist at konfunderende faktorer ved psykiatriske lidelser kan påvirke fosteret i negativ retning, noe studien til McKenna et al (11) kan tyde på da de eksponerte hadde høyere frekvens av røyking, uplanlagte graviditeter og færre tok vitaminer og folsyre. I den svenske studien og McKenna et als studie ble medikamentbruk registrert tidlig i graviditeten så det er ingen risiko for bias med tanke på rapportering og utfall av graviditet.

Svakheter ved Diav-Citrin et als studie (12) er mulig bias ved selvrapporing ved bruk av medikamenter og at kontrollgruppen ikke er matchet med den eksponerte gruppen med tanke



på psykisk helse. Denne studien var designet for å finne en 2.9 ganger øket risiko for alvorlige medfødte malformasjoner sett under ett. Det er allikevel verdt å merke seg at ved to av tilfellene med misdannelser i den eksponerte gruppen er det snakk om ekstremitetsmalformasjoner. Dette fantes ikke i kontrollgruppen. Det er tidligere gjort to uavhengige case-reports om liknende situasjoner (11). Reis og Källén (10) fant ikke slike malformasjoner i sitt butyrophenon materiale. Dyreforsøk har ikke kunnet støtte en slik sammenheng til nå.

En ulempe ved alle disse studiene er at gruppene i studiene er for små til å oppdage en dobling i risiko for relativt vanlige malformasjoner, da trengs en  $n=800$ . For malformasjoner som er enda mer uvanlige kreves det flere tusen personer.

Studien til Coppola et al (13) inneholder frivillig rapportering av risperidon eksponering under graviditet. Når rapporteringen er retrospektiv vil dette lett føre til en bias mot at det hyppigere vil bli rapportert utfall der det er misdannelser. Å regne på insidensen på medfødte misdannelser i den retrospektive gruppen blir ikke korrekt, men data kan brukes for å undersøke om det er et mønster i observerte misdannelser. Misdannelsene som ble observert i denne studien er blant de vanligste misdannelsene observert i den generelle befolkningen, og det observeres ikke noe mønster som taler for at risperidon er teratogent.

## Konklusjon

Reis og Källén (10) fant ingen sammenheng mellom eksponering for antipsykotika (førstegenerasjons antipsykotika; phenotiazin, butyrophenon, tioxanten, diphenylbutylpiperidinederivater og annen generasjons antipsykotika; risperidon) eller benzodiazepiner under første trimester og alvorlige medfødte misdannelser, men kan ikke utelukke en moderat risikoøkning.

McKenna et al (11) har med sin studie ikke påvist noen sammenheng mellom bruk av atypiske antipsykotika (olanzapin, risperidon, quetiapin, klorzapin) under første trimester og forekomst av medfødte alvorlige misdannelser. Coppola et al (13) har heller ikke påvist noen øket risiko for medfødte malformasjoner ved bruk av risperidon under svangerskapet.

Studien til Diav-Citrin et al (12) støtter opp om at butyrophenoner (haloperidol og penfluridol) ikke gir noen signifikant øket risiko for medfødte alvorlige misdannelser, men en

mulig assosiasjon mellom ekstremitetsdefekter og butyrophenoner kan ikke utelukkes, og det anbefales å gjøre en ultralyd om fosteret har blitt eksponert.

Alle studiene kommer frem til at en eventuell risikoøkning ved bruk av antipsykotika er moderat, og bør ikke være til hinder for adekvat behandling av gravide kvinner som har behov for slik medisiner. Det er generelt gjort lite forskning på dette området, og flere og større studier er ønskelig.

### 1.2.4 Stemningsstabiliserende medikamenter

De stemningsstabiliserende medikamentene brukes ved akutt mani og for å forebygge fremtidige episoder av depresjon og mani ved bipolar lidelse. Mellom 1-2% av befolkningen har bipolar I lidelse og inkluderes bipolar II og syklotomi er tallet mellom 6-8%, kvinner og menn rammes i samme grad (14). Legemidler i denne gruppen er litium og ulike antiepileptika.

#### Litium

Litium har vært benyttet som legemiddel i ca 70 år. Hovedindikasjonen for litium er bipolar lidelse, men midlet har også vist seg effektivt ved behandling av schizoaffektiv lidelse (14). Litium-ioner passerer placenta, så konsentrasjonen av litium i fosterets plasma tilsvarer omtrent konsentrasjonen i kvinnens plasma (15). Assosiasjoner mellom alvorlige medfødte malformasjoner og litium har vært rapportert i flere tiår, og spesielt kardiovaskulære malformasjoner, blant dem Ebsteins malformasjon har vært i fokus.

I en studie fra 1992 har Jacobsen et al (16) tatt for seg data over kvinner som under første trimester av svangerskapet var eksponert for litium. Ved registrering var utfall av graviditet ukjent, og studien er derfor prospektiv. Disse kvinnene (n=138) ble matchet på alder med en kontrollgruppe (n=148), se tabell 3.

Tabell 3. Effekt av litium i en kontrollert prospektiv studie

	Alvorlige medfødte malformasjoner	Typer malformasjoner
Litium eksponerte (n=138)	3 (2,8 %)	1. Meningomyelocele, hydrocephalus 2. CNS 3. Meromeli, Ebsteins anomali

---

Kontroller (n=148)

3 (2,4 %)

1. Ventrikel septum defekt
  2. Hoftelddsdysplasi
  3. Cerebral parese og torticollis
- 

Kilde: (16)

Studien viste ingen assosiasjon mellom in utero eksponering for litium og risiko for alvorlige medfødte malformasjoner. Det ble observert ett tilfelle av Ebsteins anomali i den eksponerte gruppen mot ingen i kontrollgruppen.

I studien til Reis og Källén (10) så de også på litium i tillegg til antipsykotika. De observerte 79 tilfeller av kvinner eksponert for litium under svangerskapet, og av disse hadde åtte en malformasjon fordelt slik: én med Down syndrom, én med en uspesifisert hudmalformasjon, to med hoftelddsdysplasi og fire med hjertemalformasjoner. Selv om hjertedefekter er hyppig observert i denne studien (5,1 %) er 95 % KI vidt (1,4 % - 12,5 %).

Retrospektive studier av malformasjoner sier lite om prevalens da en seleksjonsbias vil oppstå i det barn med malformasjoner hyppigere vil bli rapportert enn barn uten malformasjoner. Retrospektive studier kan allikevel brukes til å se om det er spesifikke malformasjoner som hyppigere opptrer enn andre. Källén og Tandberg (1983) sammenliknet 59 barn eksponert for litium mot 190 ueksponerte barn. Syv barn (11,9 %) hadde en alvorlig malformasjon i den eksponerte gruppen, og hele fire av disse var hjertemalformasjoner. Selv om raten for malformasjoner var høyere blant de eksponerte, er risikoen ikke signifikant høyere. Ingen av malformasjonene var Ebsteins anomali.

Ingen av studiene jeg har gått gjennom finner en assosiasjon mellom litiumeksponering in utero og økt risiko for medfødte malformasjoner generelt. Større materiale trengs for å undersøke for moderate risikoøkninger og spesifikke malformasjoner.

### **Antikonvulsive legemidler med stemningsstabiliserende effekt**

De antiepileptiske medikamentene valproat, lamotrigin, karbamazepin og gabapentin har vist seg å være effektive i behandling av bipolare lidelser, enten som monoterapi eller i kombinasjon. Jeg har valgt ut 6 studier som tar for seg disse medikamentene: en prospektiv studie på valproat, en metaanalyse på karbamazepin, en prospektiv studie på lamotrigin, to

prospektive dataanalyser som sammenlikner valproat, lamotrigin og karbamazepin og en dyrestudie på gabapentin.

## **Valproat**

Valproat kom på det amerikanske markedet på slutten av 1970-tallet, og allerede på 1980-tallet kom mistanken om øket risiko for malformasjoner ved bruk av dette medikamentet (17). Mange tidligere studier har vært retrospektive, men Wyszynski et al har gjort en prospektiv studie på in utero eksponering for valproat under første trimester og risiko for medfødte malformasjoner (17). Mødre som var registrert i the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register og som brukte valproat som monoterapi og der utfall av graviditet var ukjent ved førstegangs kontakt ble inkludert. De ble intervjuet ved start, syv måneder inn i graviditeten og etter fødsel. 149 kvinner fylte disse kravene, og 16 av barna i denne gruppen ble født med alvorlige malformasjoner (10,7 %, 95 % KI 6,3 % - 16,9 %). I den eksterne sammenlikningsgruppen ble det funnet en forekomst av alvorlige medfødte malformasjoner på 1,62 %. Relativ risiko for å få et barn med alvorlige medfødte malformasjoner etter eksponering for valproat under første trimester sammenliknet med kontrollgruppen er 7.3, 95 % KI 4.4 – 12.2. Svakheter ved denne studien er at det er kvinnene selv som frivillig er med i dette registeret og selv rapporterer, og dette kan skape en seleksjonsbias. Kontrollgruppen inneholdt ikke kvinner med bipolare lidelser og studien er for liten til å si noe om risiko for spesifikke misdannelser. Denne studien viser at eksponering for valproat under første trimester av graviditet signifikant øker risikoen for alvorlige medfødte malformasjoner.

## **Lamotrigin**

Lamotrigin kom på banen på 1990-tallet. Dyrestudier har ikke påvist malformasjoner ved bruk av lamotrigin under organogenesen (18).

Det ble opprettet et internasjonalt register, the International Lamotrigin Pregnancy Registry i 1992. Cunningham et al (18) har tatt for seg de graviditetene som ble rapportert til registeret mellom 1992 og 2004 før det var kjennskap til utfallet av graviditetene og gjorde en prospektiv observasjonsstudie av disse. Observasjoner av 414 tilfeller eksponert for lamotrigin som monoterapi under første trimester ble gjennomført. Blant disse ble det funnet 12 barn med alvorlige malformasjoner (2,9 %; 95 % KI 1,6 % - 5,1 %). En hyppighet på 2,9 % tilsvarer risikoen i den generelle befolkningen. Det ble ikke observert noe distinkt mønster

i misdannelsene, men studien er uansett for liten til å undersøke risiko for spesifikke misdannelser. En svakhet i denne studien er at metodene for å avdekke misdannelsene ved de ulike sentrene er ulik, og registrering av malformasjoner ble bare gjort rett etter fødsel. Forfatterne av studien konkluderer med at de ikke har funnet noen assosiasjon mellom øket risiko for malformasjoner og intrauterin eksponering for lamotrigin.

## Karbamazepin

Karbamazepin passerer placenta og går over i fosteret (14). Matalon et al (19) har gjort en metaanalyse av prospektive studier de har funnet som omhandler karbamazepin i relasjon til medfødte misdannelser. 11 studier ble funnet hvor til sammen 1208 eksponerte barn ble identifisert. 64 (5,3 %) av de eksponerte barna hadde en alvorlig medfødt misdannelse mot 88 (2,34 %) av de 3756 barna i kontrollgruppen. Dette viser en statistisk signifikant øket risiko for malformasjoner ved bruk av karbamazepin, OR 2,45 (95% KI 1.66 – 3.63).

De vanligste malformasjonene blant barn eksponert for karbamazepin alene er i denne studien kardiovaskulære malformasjoner, urinveisanomalier, CNS malformasjoner og leppe/ganespalte (se tabell 4). Ved polyfarmasi øker insidensen av leppe/ganespalte, malformasjoner i sentralnervesystemet, skjelett malformasjoner og urinveisanomalier ytterligere.

Tabell 4. Typer malformasjon observert hos barn eksponert for karbamazepin i %

Organsystem	Monoterapi med karbamazepin	Polyfarmasi (karbamazepin + annet antiepileptikum)	Totalt
Kardiovaskulært	1.83	1.80	1.82
Urinveier	0.78	1.12	0.91
Sentralnervesystemet	0.52	0.67	0.57
Leppe/ganespalte	0.39	1.35	0.74
Skjelett	0.39	0.76	0.49
Diafragma	0.26	0.00	0.16
Gastrointestinale	0.26	0.00	0.16
Komplisert inguinalhernie	0.00	0.45	0.16
Andre	0.13	0.22	0.16

Kilde: (19)

I 7 av de 11 studiene var det tydelige opplysninger om eksponering i første trimester, og dette gav en tre ganger så stor økning i risiko for alvorlige malformasjoner.

Definisjonen på malformasjoner varierte fra studie til studie og var ikke alltid oppgitt i de ulike studiene. Noen studier har oppgitt å ha tatt med bare alvorlige malformasjoner, mens andre har med både lette og alvorlige malformasjoner. Dette gir usikkerhet ved sammenlikning og kan svekke forfatterens konklusjon. Det er heller ikke oppgitt hvor stor dose kvinnene har brukt under graviditet. Noen av studiene tatt med her mangler også kontrollgruppe.

Denne metaanalysen viser en signifikant økt risiko for medfødte misdannelser ved bruk av karbamazepin. Hyppigste forekommende malformasjoner er kardiovaskulære og i urinveiene, og det anbefales å gjennomføre ultralyd og ekkokardiografi på fostre av kvinner som behandles med karbamazepin.

### Valproat/karbamazepin/lamotrigin

Morrow et al (20) har gjort en prospektiv observasjonsstudie der de har tatt for seg ulike antiepileptika som også brukes som stemningsstabiliserende medikamenter og sammenliknet disse med hverandre (valproat, lamotrigin, karbamazepin). Det ble identifisert og kartlagt data for 2293 tilfeller. Bare kvinner som var eksponert i første trimester ble tatt med i studien.

Tabell 5. Alvorlige medfødte misdannelser ved monoterapi eksponering

Medikament	n*	AMM**	AMM* rate (95 % KI)	Justert OR (95 % KI)
Karbamazepin	900	20	2,2 % (1.4-3.4)	1.0
Valproat	715	44	6,2 % (4.6-8.2)	2.97 (1.65-5.35)
Lamotrigin	647	21	3,2 % (2.1-4.9)	1.71 (0.88-3.32)
Gabapentin	31	1	3,2 % (0.6-16.2)	1.76 (0.22-14.49)

Kilde: (20) \*n = antall eksponerte tilfeller, \*\*AMM = alvorlige medfødte malformasjoner

Sammenliknet med karbamazepin viser valproat en økt risiko for medfødte malformasjoner (se tabell 5). Lamotrigin og gabapentin viser ingen statistisk signifikant forskjell sammenliknet med karbamazepin. En oversikt over fordelingen av malformasjoner finnes i tabell 6. For valproat er det hyppigst rapportert nevralrørsdefekter, leppe/ganespalte, hjertemalformasjoner, hypospadi og skjelettmalformasjoner. Leppe/ganespalte, og hjertemalformasjoner er hyppigst i karbamazepin gruppen, mens lamotrigin ser ut til å disponere for spesielt urogenitale malformasjoner. Tallmaterialet er ikke stort nok til å si noe om de ulike malformasjonene med statistisk signifikans.

Tabell 6. Type alvorlig medfødt misdannelse sortert etter medikament

	Karbamazepin	Valproat	Lamotrigin
Antall eksponerte tilfeller	900	715	647
<i>Organsystem malformasjoner:</i>			
Nevralrørsdefekt	2 (0,2 %)	7 (1,0 %)	1 (0,2 %)
Leppe/ganespalte	4 (0,4 %)	11 (1,5 %)	1 (0,2 %)
Hjerte	6 (0,7 %)	5 (0,7 %)	4 (0,6 %)
Urogenitalia	2 (0,2 %)	9 (1,3 %)	6 (0,9 %)
Gastrointestinale	2 (0,2 %)	2 (0,3 %)	3 (0,5 %)
Skjelett	3 (0,3 %)	8 (1,1 %)	2 (0,3 %)
Andre	1 (0,1 %)	2 (0,3 %)	4 (0,6 %)

Kilde: (20)

Av de tre preparatene er det bare lamotrigin som viser en statistisk signifikant positiv dose respons sammenheng. Valproat viser samme trend, men når ikke statistisk signifikant nivå. Det kan også merkes at de lavere dosene lamotrigin er å foretrekke fremfor høyeste dose valproat, men at ved lavere doser finner denne studien ingen signifikant forskjell med tanke på malformasjoner (se tabell 7).

Tabell 7. Alvorlige medfødte misdannelser sortert etter medikament og dose

Medikament	Maksimum daglig dose (mg)	n	AMM* (n)	AMM* rate % (95 % KI)
Karbamazepin	<400	401	7	1.7 (0.8-3.6)
	400-1000	385	10	2.6 (1.4-4.7)
	>1000	92	3	3.3 (1.1-9.2)
Valproat	<600	266	11	4.1 (2.3-7.3)
	600-1000	247	15	6.1 (3.7-9.8)
	>1000	186	17	9.1 (5.8-14.1)
Lamotrigin	<100	151	2	1.3 (0.4-4.7)
	100-200	208	4	1.9 (0.8-4.8)
	>200	279	15	5.4 (3.3-8.7)

Kilde: (20) , \* AMM = alvorlige medfødte misdannelser

Konklusjon: Valproat viser en signifikant høyere risiko for malformasjoner enn karbamazepin, og karbamazepin er derfor å foretrekke fremfor valproat. En positiv dose respons sammenheng ble funnet for lamotrigin. Det ble observert et visst mønster i malformasjonene, men tallmaterialet er for lite for å oppnå statistisk signifikans.

I en prospektiv multisenter observasjonsstudie fra 2006 (21) har forfatterne sett på bruk av valproat (n = 69), lamotrigin (n = 98) og karbamazepin (n = 110) som monoterapi i sammenheng med alvorlige medfødte misdannelser. Indikasjon for medikamentbruk var for alle gruppene epilepsi. Valproat er det medikamentet som stikker seg mest ut også i denne studien med størst risiko for malformasjoner, se tabell 8. Om valproat sammenliknes med de andre to medikamentene finner de følgende relativ risiko (RR) med 95 % KI: valproat vs karbamazepin 4.59 (1.58, 15.34), valproat vs lamotrigin 22.82 (4.25, 424.20). De spesifikke malformasjonene er listet opp i tabell 8. Karbamazepin viser en hyppighet av urogenitale malformasjoner, mens valproat viser en hyppighet av hjerte og urogenitale malformasjoner. I lamotrigingruppen er det én hjertemalformasjon.

Tabell 8. Oversikt over malformasjoner; antall, prosent og type

	Karbamazepin	Valproat	Lamotrigin
Antall eksponerte tilfeller	110	69	98
Alvorlige malformasjoner, n (%)	5 (4.5)	12 (17.4)	1 (1.0)
Type malformasjon	Urogenital x4, inguinalhernie	CNS, hjerte x4, urogenital x6, leppe/ganespalte, dysplastisk ribbe, to høyre tommer og en tredje nippel, pulmonal stenose	Hjerte

Kilde: (21)

Det ble observert en dose respons effekt for valproat når både dødfødsler og malformasjoner ble medregnet. Fordelen med denne studien er at den er prospektiv og at den samtidig monitorerer potensielle konfunderende faktorer. Svakheter ved denne studien er at den ikke er randomisert og at studien er relativt liten, så eventuelle sammenhenger for spesifikke malformasjoner ikke når statistisk signifikans. Det er bare gjennomført en intern sammenlikning av bruk av medikamentene seg i mellom, det er ingen kontrollgruppe med i denne studien. Øket risiko for malformasjoner er observert ved bruk av valproat sammenliknet med de andre medikamentene i studien. Det trengs flere og større undersøkelser for å fastslå eventuell risiko for lamotrigin og karbamazepin.

Flere av studiene av stemningsstabiliserende midler er gjort på en gruppe pasienter som behandles for epilepsi og ikke bipolare lidelser. Det er ikke vist at epilepsi i seg selv gir øket



risiko for malformasjoner, og risiko for malformasjoner blant barn av epileptikere som ikke bruker antiepileptika tilsvarer risikoen for den generelle befolkningen.

## **Gabapentin**

Gabapentin, et annengenerasjons antikonvulsivum, ble godkjent som epilepsimedikament i USA i 1993. Jeg kunne ikke finne større gabapentinstudier gjort på mennesker, men fant en dyrestudie (22) der 60 mus ble delt inn i grupper og som i ulike deler av svangerskapet ble eksponert for ulike mengder gabapentin. Etter endt svangerskap ble musefostrene eksaminert for malformasjoner. Ulike typer malformasjoner ble observert hos musene eksponert for gabapentin i midtre del av svangerskapet, og det ble observert et økende antall malformasjoner med økende dose. Fostrene var i gjennomsnitt kortere enn i kontrollgruppen. Forfatterne konkluderer med at gabapentin bør unngås under svangerskapet med tanke på fosteret uansett dose. En annen dyrestudie på mus der musene ble eksponert for enda større doser gabapentin i midtre del av svangerskapet, fantes ikke en statistisk signifikant økning i malformasjoner. Fordi dyrestudier ikke nødvendigvis kan forutsi menneskets respons på medikamentet må nytte av medikamentet veies opp mot eventuelle ulemper. Morrow et al (20) hadde i sitt materiale 31 kvinner som brukte gabapentin hvorav det ble observert en malformasjon. Dette tallmaterialet er meget lite, og generelle konklusjoner kan ikke trekkes på dette grunnlaget.

## **Konklusjon**

Blant de gjennomgåtte artiklene finner ikke forfatterne noen assosiasjon mellom eksponering for litium in utero og alvorlige medfødte misdannelser generelt. Det er diskutert om litium gir en økt hyppighet av kardiale malformasjoner, men disse studiene kunne ikke påvise en signifikant sammenheng. De anbefaler allikevel å gjøre ekkokardiografi av fosteret om det har vært eksponert for litium.

Valproat viser en økt risiko for alvorlige malformasjoner ved eksponering under første trimester av graviditeten, både i forhold til den generelle befolkningen, men også i forhold til lamotrigin og karbamazepin.

Karbamazepin viser også en økt risiko for major malformasjoner. Sammenliknet med valproat er risiko for alvorlige malformasjoner signifikant mindre for karbamazepin.

I dyrestudier har det ikke vært påvist medfødte malformasjoner ved intrauterin eksponering med lamotrigin. Heller ikke Cunningham et al kunne påvise noen assosiasjon mellom lamotrigin og alvorlige medfødte malformasjoner i sin studie. I de interne sammenlikningsstudiene kommer lamotrigin klart bedre ut enn valproat.

Det er ikke gjort mange studier av gabapentin. Dyrestudier har vist ulike resultater, og mer forskning på området er nødvendig.

### **1.2.5 Om valg av artikler**

De utvalgte artiklene er bare en liten andel av alt tilgjengelig stoff om emnet. Forskning på gravide er etisk begrenset, så det finnes ingen randomiserte studier. Jeg har forsøkt å velge prospektive studier der dette har vært tilgjengelig for å unngå rapporteringsbias. For å begrense oppgaven har jeg valgt ut 1-3 studier som omtaler de ulike medikamentene.

## **1.3 Etterord**

I denne oppgaven har jeg bare tatt for meg risiko for medfødte malformasjoner. Psykofarmaka kan også virke inn på vekt, høyde, prematuritet, apgarscore ved fødsel, gi seponeringssymptomer og påvirke barnets adferd og mentale utvikling senere i livet. Dette er viktig å være klar over når en kvinne som planlegger å bli gravid ønsker veiledning om psykofarmaka. Ved enkelte psykiatriske lidelser kan annen behandling enn psykofarmaka komme på tale. Monoterapi etterstrebes om mulig. For hver kvinne må det gjøres individuelle avgjørelser. Risiko ved bruk av medikamenter under svangerskapet må veies opp mot fordeler for mor og barn da ukontrollert psykisk sykdom kan være en vel så stor risiko for både barn og mor som medikamenteksponering.

# Litteraturliste

1. Cott AD, Wisner KL. Psychiatric disorders during pregnancy. International review of psychiatry 2003; 15: 217-30.
2. Ramos E, St-André M, Rey E, Oraichi D, Bérand A. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. Br J Psychiatry 2008; 192: 344-50.
3. Austin MP, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. Med J Aust 1998; 169: 428-31.
4. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. Arch Gynec Obstet 2008; 277:1-13.
5. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. Am J Psychiatry 2002; 159: 2055-61.
6. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. BMJ 2009; 339:b3569. doi:10.1136/bmj.b3569
7. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Kennedy D, Voyer Lavigne S, De Santis M, Einarson A. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1280-4.
8. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. Pharmacoeconomics Drug Saf 2005; 14: 823-7.
9. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. Journal of Psychiatric Practice 2009; 15: 183-92.
10. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 279-88.
11. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Levinson A, Zipursky RB, Einarson A. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 444-9.
12. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 317-22.

13. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Safety* 2007; 30: 247-64.
14. Vilberg A, red. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2007.
15. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus the retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45: 95-106.
16. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, Donnenfeld AE, Rieder M, Santelli R, Smythe J, et al. Prospective multicentre study of pregnant outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530-3.
17. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961-5.
18. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955-60.
19. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reproductive Toxicology* 2002; 16: 9-17.
20. Morrow J, Russel A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:193-8.
21. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67: 407-12.
22. Prakash Prabhu LV, Rai R, Pai MM, Yadav SK, Madhyastha S, Goel RK, Singh G, Nasar MA. Teratogenic effects of the anticonvulsant gabapentin in mice. *Singapore Med J* 2008; 49: 47-53.